

Impact de la chirurgie sur une cohorte d'adultes souffrant d'épilepsie partielle pharmacorésistante:

Analyse par score de propension

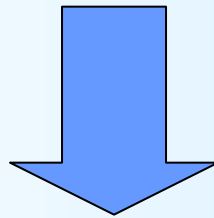
4^{ème} Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique - Congrès thématique de l'ADELFF et du RFUEC

Julie Loubersac
Unité de Recherche Clinique, Biostatistique et Epidémiologique
CHRU Montpellier

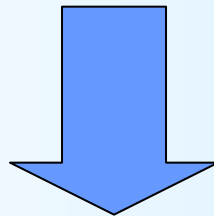
Impact de la chirurgie de l'épilepsie : Objectif

Objectif de l'étude :

Evaluer l'impact de la chirurgie de l'épilepsie sur une cohorte de patients présentant une épilepsie partielle en comparant un groupe de patients opérés et un groupe de patients traités médicalement



- Etude comparative, non randomisée



Biais de sélection

Alternatives à la randomisation

Deux solutions possibles :

Ajustement par Régression Logistique

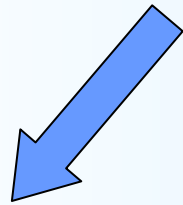
OR mauvaise estimation de l'effet du traitement

Ajustement par le score de Propension

Stratification fournit un RR

Impact de la chirurgie de l'épilepsie : Design

- Multicentrique (PHRC national) : 15 centres français d'épileptologie adulte
- Prospective : Suivi annuel pendant 5 ans (période 2001-2007)
- Patients inclus avant les explorations préchirurgicales



Bras chirurgical



Bras médical

Population et Méthode

- Critères d'inclusion :
 - Adulte [16- 60 ans[
 - Épilepsie partielle symptomatique ou cryptogénique pharmacorésistante
 - Patient susceptible de pouvoir bénéficier d'une intervention chirurgicale sur la base des données disponibles au moment de l'inclusion
- Critère clinique principal :
 - Fréquence des crises : % de patients libres de crises à 2 ans (*avec ou sans auras : catégories 1a, 1b de la classification d'Engel*)

A decorative graphic element consisting of a light blue curved shape that starts from the left edge and curves downwards and to the right, ending at the bottom right corner. The shape is filled with a gradient of blue, from a very light blue on the left to a darker blue on the right.

Le score de propension

Principe

Score de propension : Principe

- Méthode développée par Rosenbaum et Rubin¹ en 1983
- But : Estimer l'effet d'un traitement,
 - Dans le cadre d'une étude contrôlée non randomisée
 - En tenant compte des caractéristiques initiales non équilibrées (liées à l'indication des traitements à comparer)
- **Score de propension : Variable qui résume les caractéristiques initiales liées à l'indication du traitement**
- Pour un individu i : Probabilité de recevoir le traitement étudié ($Z=1$) étant donné ses caractéristiques initiales (X_i)

$$e(x_i) = P(Z_i = 1 / X_i = x_i)$$

- Pour une valeur de $e(x_i)$, les sujets traités et contrôles auront en moyenne les mêmes caractéristiques initiales

Score de propension : 3 étapes

ETAPE 1 : Estimation du score de propension

- Construction du modèle : stratégies
- Vérification de la qualité du modèle

ETAPE 2 : Utilisation du score de propension dans les méthodes d'ajustement

- Appariement
- Stratification
- Analyse multivariée

ETAPE 3 : Estimation de l'effet du traitement

Estimation du Score de propension $e(x_i)$

- Par régression logistique le plus souvent :

$Z_i=1$ Chirurgie

$Z_i=0$ Traitement médical

x_i : Caractéristiques initiales des patients

$$\text{Log} \frac{\Pr(Z_i = 1 / x_{i,1,\dots,n})}{1 - \Pr(Z_i = 1 / x_{i,1,\dots,n})} = \text{Log} \frac{e(x_i)}{1 - e(x_i)} = \alpha_0 + \alpha_1 x_{i,1} + \dots + \alpha_n x_{i,n}$$

$$e(x_i) = \frac{e^{(\alpha_0 + \alpha_1 x_{i,1} + \dots + \alpha_n x_{i,n})}}{1 + e^{(\alpha_0 + \alpha_1 x_{i,1} + \dots + \alpha_n x_{i,n})}}$$

- Par analyse discriminante (moins utilisé)

Choix des variables explicatives

- Plusieurs stratégies :
 - Toutes les variables initiales¹
 - Introduction des variables cliniquement pertinentes²
 - Tous les facteurs de confusion³
 - Toutes les variables liées au traitement⁴
 - Toutes les variables liées au critère d'évaluation⁵

Stratégie de sélection des variables est fonction de l'effectif et du type d'ajustement effectué secondairement

1 Labarère J. La revue de Médecine Interne 2008; 29: 255-258. 4 Broukharth MA. Am J Epidemiol 2006; 163(12): 1149-1156.

2 Stone, RA. Medical Care 1995; 33(4): AS56-AS66.

5 Perkins SM. Pharmacoepidemiology and drug safety 2000; 9: 93-101.

3 Austin PC. Statistics in Medicine 2007; 26: 734-753.

Qualité du modèle

- Critères classique d'adéquation du modèle de régression logistique :
 - Test de Hosmer-Lemeshow
 - Aire sous la courbe ROC
- Comparaison des variables initiales : doivent être équilibrées entre les 2 groupes de traitement après ajustement sur le score de propension
 - Exemple* : stratification sur le score de propension
 - Var qualitative : Chi-2 de Mantel Haenzel
 - Var quantitative : Test de Van Elteren

Utilisation du Score de propension

Techniques d'ajustement	Avantages	Limites
<u>Appariement</u>	Une seule variable d'ajustement	Patients non appariés exclus
<u>Stratification</u>	5 strates suppriment 90% du biais Estimation du RR	Effectif par strates suffisant
<u>Régression Logistique</u>	Convient aux effectifs réduit Plus robuste qu'un modèle classique quand le nombre de facteurs de confusion est important ¹	Estimation de l'OR (et non du RR)

Estimation de l'effet du traitement

Méthode classique :

- Régression logistique avec le score de propension (OR)
- Stratification : Chi-2 de Mantel Haenszel ajusté (RR)
- Modèle de Cox

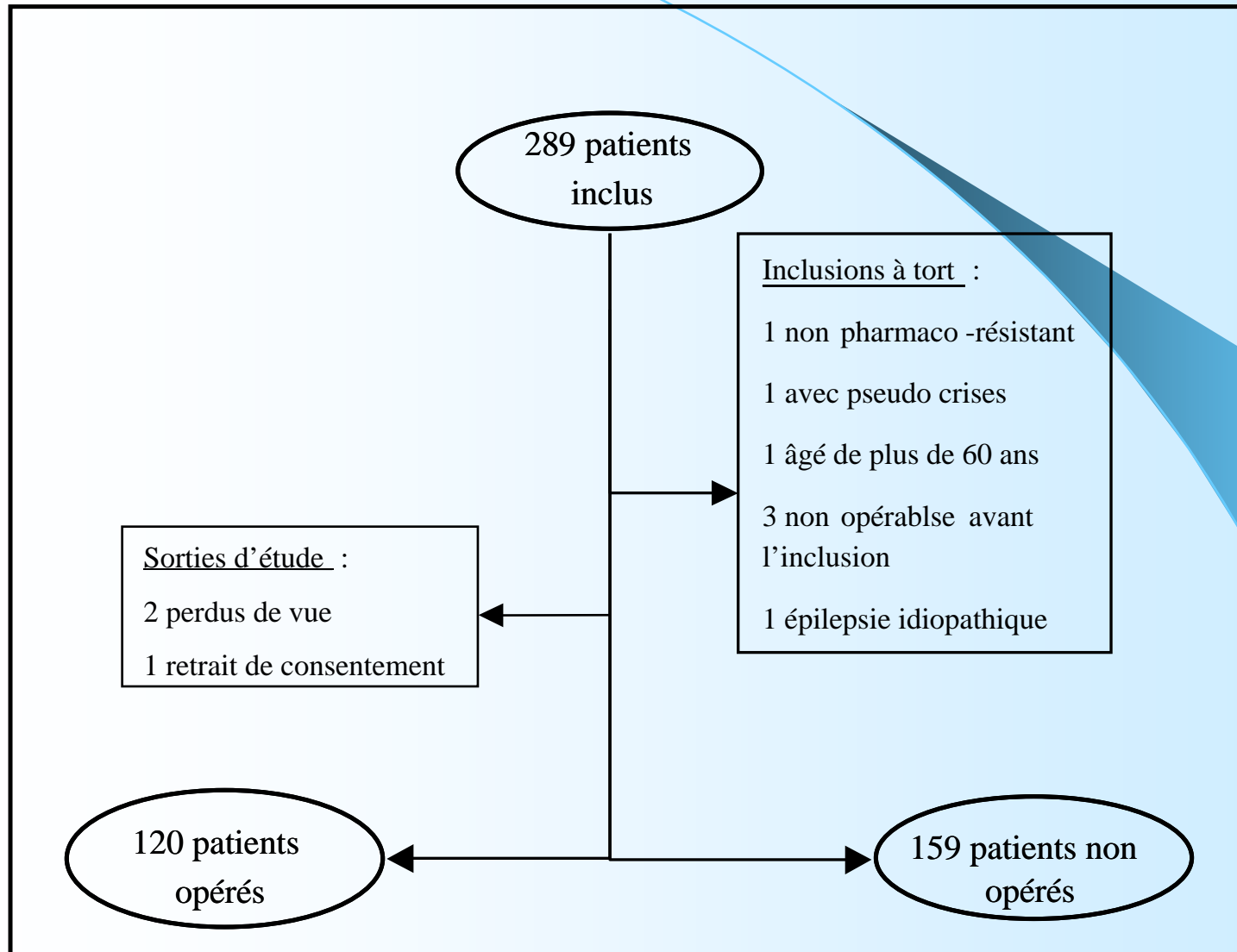
...



Application

Impact de la chirurgie de l'épilepsie

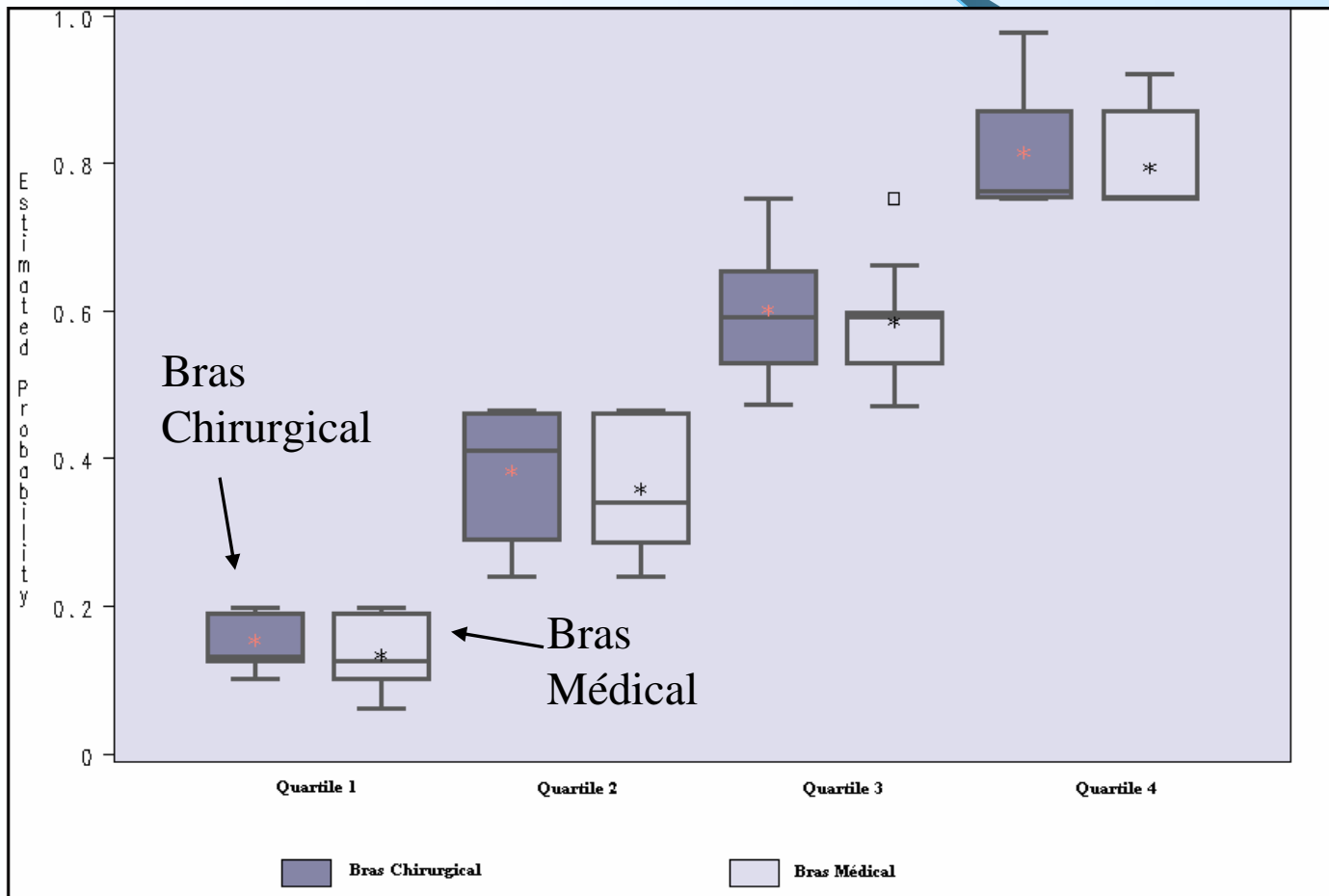
Diagramme des inclusions



Estimation du score de propension

- Analyse comparative initiale :
 - 16 caractéristiques initiales différentes entre les deux groupes associées à la sévérité et à la localisation de l'épilepsie
- Estimation du score de propension par régression logistique
 - Variable dépendante : traitement chirurgical ou médical
 - Variables explicatives : 14 facteurs de confusions potentiels
 - Méthode de sélection : algorithme de sélection « stepwise »
 - Exclusion des patients ayant un score de propension $< 0,05$ car non opérable

Stratification selon les quartiles du score de propension



Comparabilité des groupes après stratification

Variables		P-value avant ajustement	P-value après ajustement
Handicap		0,002	0,5614
Aura		0,026	0,1942
Automatisme		0,0001	0,1218
Manifestation motrice		0,055	0,9001
Déficit moteur		0,071	0,2486
Trouble de la mémoire		0,063	0,3544
Type d'épilepsie	Cryptogène Symptomatique	0,000001	0,0536
Présence de lésion	Aucune Limitée Etendue ou multiple	<0,000001	0,7336
Lésion cicatricielle		0,064	
Crises généralisées		0,027	0,7796
Localisation Temporale		0,000008	0,8570
Scléroses Hippocampique		<0,000001	0,3637
Fréquence des crises	≤4 crises/mois >4 crises/mois	0,0005	0,7128
Durée des crises	>30 secondes >30 secondes	0,011	0,9772
Dysgénésie		0,07	0,9884
Permis de conduire		0,01	0,6895

facteurs de confusion utilisés pour le score de propension

Estimation de la chirurgie

A 2 ans de suivi, 63,64% des patients opérés sont « libre de crise » contre 8,85% des patients non opérés

	Risque Relatif	Intervalle de confiance à 95%
Brut	7,19	[3,9 – 13,2]
Stratification	7,33	[3,5 – 15,2]

Remarque : Analyse par régression logistique

OR ajusté sur le score de propension : 15,92 (6,8 – 36,8)

OR ajusté sur les facteurs de confusion : 17,29 (7,3 – 40,7)

Discussion

- Intérêts :

- RR confirme l'efficacité de la chirurgie (RR moyen d'une méta-analyse¹ de 2009=4,26 IC95% [3,03-5,98])
- Le score de propension a permis de rendre toutes les variables initiales comparables entre les groupes au sein de chaque strate
- Régression logistique ajustée sur tous les facteurs de confusion fourni un OR mais mauvaise estimation du RR
- Stratification permet d'estimer un RR

- Limites :

- N'ajuste que sur les covariables recueillies contrairement à la randomisation
- Ne peut pas remplacer la randomisation des essais cliniques : alternative intéressante